

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-320152

(43)Date of publication of application : 03.12.1993

(51)Int.Cl.

C07D311/92
// A61K 31/35
A61K 31/35
C12N 9/99

(21)Application number : 04-154443

(71)Applicant : KANEBO LTD

(22)Date of filing : 20.05.1992

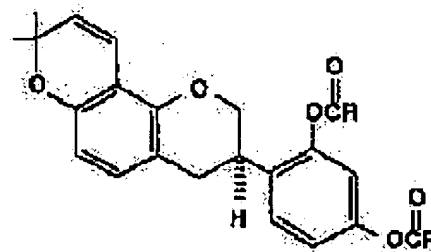
(72)Inventor : IKEMOTO TAKESHI
OTA MASAKATSU

(54) GLABRIDIN DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new compound useful as pharmaceuticals such as antibacterial agent and an external agent for suppressing melanogenesis.

CONSTITUTION: The compound of formula (R is 3-19C saturated or unsaturated straight or branched-chain hydrocarbon group), e.g. glabridin undecylenic acid diester. The compound can be produced by condensing glabridin to a specific straight or branched-chain 4-20C fatty acid in an organic solvent (e.g. chloroform) using N,N-dicyclohexylcarbodiimide or 4-dimethylaminopyridine. The compound is colorless transparent oil having excellent solubility in alcohols, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 22.09.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 05.06.2001

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-320152

(43) 公開日 平成5年(1993)12月3日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	F I
C07D311/92	101	7729-4C
// A61K 31/35	ADZ	9360-4C
C12N 9/99	AED	9360-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

(21) 出願番号 特願平4-154443

(22) 出願日 平成4年(1992)5月20日

(71) 出願人 000000952

鐘紡株式会社

東京都墨田区墨田五丁目17番4号

(72) 発明者 池本 毅

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘

紡株式会社化粧品研究所内

(72) 発明者 大田 昌勝

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘

紡株式会社化粧品研究所内

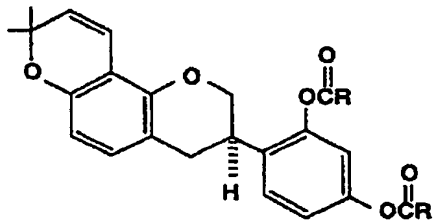
(54) 【発明の名称】 グラブリジン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 本発明は抗菌剤として有用であるばかりでなくメラニン生成抑制外用剤等の医薬品としても期待されるグラブリジン誘導体を提供することを目的としている。

【構成】 下記一般式で表されるグラブリジン誘導体に関する。

【化1】

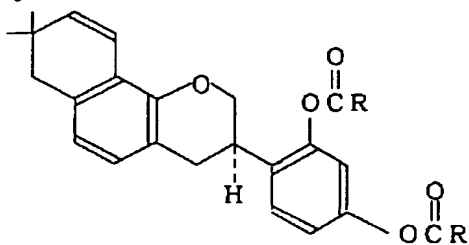


(但し、Rは炭素数3から19の飽和及び不飽和、直鎖状及び分岐鎖状の炭化水素基である。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式で表されるグラブリジン誘導体。

【化1】



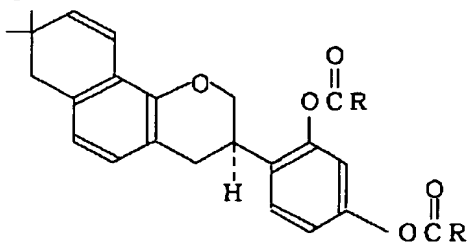
(但し、Rは炭素数3から19の飽和及び不飽和、直鎖状及び側鎖状の炭化水素基である。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗菌剤として有用であるばかりでなくメラニン生成抑制外用剤等の医薬品としても期待される下記一般式で表されるグラブリジン誘導体に関する。

【化2】



(但し、Rは炭素数3から19の飽和及び不飽和、直鎖状及び側鎖状の炭化水素基である。)

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】グラブリジンは、甘草中に含まれる強い抗菌性を有する化合物の一つとして既に知られている(ジャーナル オブ ナチュラルプロダクツ 259頁、第43巻2号、1980年)。また強いメラニン生成抑制効果を有することに関する報告もある(特開平1-311011号公報)。しかしながら熱、光等により劣化を受けやすい上に、アルコール等への溶解性が悪いことから使用量や使用範囲が限定されていた。

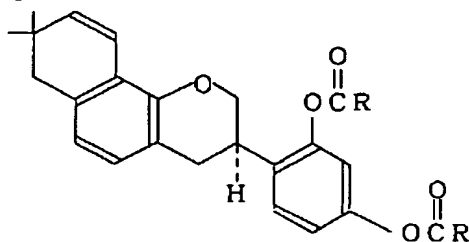
【0003】グラブリジンの誘導体としては、そのジアセチル体やジメチルエーテル体のみが既に報告されているが(ケミカル ファーマセウチカル ブリテン、991頁、第24巻第5号、1976年)、溶解性に欠けるなどの問題は解決されていない。このために新規誘導体の開発が望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情に鑑み強い抗菌性及びメラニン生成抑制効果を有し、かつアルコール等への溶解性の優れた新規な誘導体をを開発すべく鋭意研究した結果、下記一般式のグラブリジン

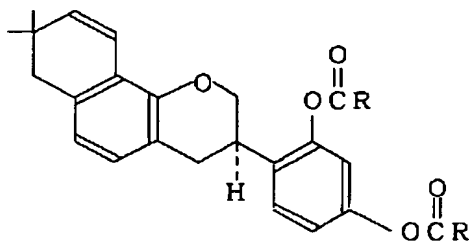
誘導体の合成に成功し、且つ該化合物がグラブリジンと同様の優れた抗菌性及びメラニン生成抑制効果を保持しつつ、優れたアルコール等への溶解性を有することを見出した。

【化3】



(但し、Rは炭素数3から19の飽和及び不飽和、直鎖状及び側鎖状の炭化水素基である。)即ち、本発明は下記一般式で表されるグラブリジン誘導体に関する。

【化4】



(但し、Rは炭素数3から19の飽和及び不飽和、直鎖状及び側鎖状の炭化水素基である。)

【0005】以下、本発明の構成の詳細について説明する。本発明のグラブリジン誘導体を製造する方法としては、グラブリジンと飽和及び不飽和、直鎖及び側鎖の炭素数4から20の特定の脂肪酸を塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の有機溶媒中に於いてN、N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(以下、DCCと略称す。)、4-ジメチルアミノピリジン(以下、DMAPと略称す。)を用いて縮合する事により容易に得ることができる。

【0006】本合成方法によりグラブリジン誘導体は無色透明色の油状物として得られる。得られた本発明のグラブリジン誘導体がグラブリジンと同様の優れた効果有し、しかも優れた溶解性を有することを見出し本発明を完成した。

【0007】また、本発明のグラブリジン誘導体は、通常用いられるところの化粧料、医薬品の通常用いられるところの剤型に用いることが可能である。その配合量は0.001%から10%であり、好ましくは0.1%から3%である。

【0008】

【実施例】以下、実施例について説明する。尚、実施例に示すwt%は、重量%を意味する。

実施例1

100mlのクロロホルムに1.2g(6.5mmol)のウンデシレン酸、1g(3.1mmol)のグラ

20

30

40

50

ブリジン、DMPA 100mgを溶解した。室温撹拌下において1.9g (9.2mmol) のDCCを10mlのクロロホルムに溶解した溶液を徐々に加えた。DCC溶液を滴下後、更に3時間撹拌を行った。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）にて精製することにより1.83g（収率90％）の無色油状物を得た。

【0009】得られた油状物のIRスペクトル測定においてグラブリジンの3400cm⁻¹（図1）のフェノール基の吸収の消失と1780cm⁻¹に強いエステル結合の生成（図2）を確認した。また、元素分析（C, Hの理論値はC＝76.94％、H＝8.59％、実測値C＝77.12％、H＝8.37％）によって本発明の化合物であるグラブリジンウンデシレン酸ジエステルの生成を確認した。

【0010】実施例2

100mlの塩化メチレンに1.8g (6.5mmol) のリノール酸、1g (3.1mmol) のグラブリジン、DMPA 100mgを溶解した。室温撹拌下において1.9g (9.2mmol) のDCCを10mlの塩化メチレンに溶解した溶液を徐々に加えた。DCC溶液を滴下後、更に4時間撹拌を行った。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）にて精製することにより2.51g（収率96％）の無色油状物を得た。

【0011】得られた油状物のIRスペクトル測定においてグラブリジンの3400cm⁻¹のフェノール基の吸収の消失と1780cm⁻¹に強いエステル結合の生成を確認した。また、元素分析（C, Hの理論値はC＝7

9.20％、H＝9.50％、実測値C＝78.98％、H＝9.62％）によって本発明の化合物であるグラブリジンリノール酸ジエステルの生成を確認した。

【0012】実施例3

実施例1で用いた1.2g (6.5mmol) のウンデシレン酸の代わりに0.62g (7.0mmol) 酪酸を用いる以外は実施例1と同様の方法で1.1g（収率77％）で無色油状物を得た。実施例1及び2と同様のIR分析及び元素分析（C, Hの理論値はC＝72.39％、H＝6.94％、実測値C＝72.11％、H＝7.06％）によって本発明の化合物であるグラブリジン酪酸ジエステルの生成を確認した。

【0013】試験例1（チロシナーゼ阻害活性試験）

実施例1～3で得られたグラブリジン誘導体、グラブリジン及び比較対照としてアスコルビン酸のチロシナーゼ阻害活性を測定した。測定法は次の通りである。L-チロシン溶液（1.0mg/ml）0.5ml、1/15Mリン酸緩衝液（pH6.8）2.0ml、1%硫酸銅溶液0.05ml、試料の1/50Mリン酸緩衝液溶液2.0ml及びチロシナーゼ溶液（6mg/100ml）0.5mlを試験管に採り、37℃、1時間インキュベートした後、640nmの吸光度を測定する（A1）。試料の1/50Mリン酸緩衝液溶液2.0mlの代わりに、1/50Mリン酸緩衝液溶液2.0mlを加え、同様に操作し、640nmの吸光度を測定する（A2）。チロシナーゼ溶液0.5mlの代わりに、精製水0.5mlを加え、同様に操作し、640nmの吸光度を測定する（A3）。下式よりチロシナーゼ阻害率をもとめ、阻害率が50％となる試料濃度を比較した。

【0014】

【数1】

$$\text{チロシナーゼ阻害率} = \frac{A2 - (A1 - A3)}{A2} \times 100 (\%)$$

測定結果を表1に示す。

【表1】

【0015】

試料	50％阻害活性を示す添加量
グラブリジンウンデシレン酸ジエステル	0.00052mg
グラブリジンリノール酸ジエステル	0.00065mg
グラブリジン酪酸ジエステル	0.00049mg
グラブリジン	0.00040mg
アスコルビン酸	0.31mg

表1に示した如く、本発明のグラブリジン誘導体は、グラブリジンと同程度のチロシナーゼ阻害活性を示した。また、その効果は、医薬品・化粧品等に汎用されているアスコルビン酸に比べて格段に優れていた。

【0016】試験例2（溶解性試験）

実施例1～3で得られてグラブリジン誘導体及びグラブリジンの溶解性を比較した。試験方法は、各溶媒に試料100mgを溶媒10mlに添加し、100℃に加温した後、室温まで冷却し溶解性を肉眼所見で判定した。完全に均一に溶解しているものを○、白濁したものを△、

全く溶解しないものを×とした。溶解性試験の結果を表2に示す。

【0017】

【表2】

試料	溶媒			
	エチル アルコール	ジプロピレン グリコール	流動パラ フィン	ミリスチン 酸オクチルド デシル
グラブリジンデシレン酸ジエステル	○	○	○	○
グラブリジンリノール酸ジエステル	○	○	○	○
グラブリジン酪酸ジエステル	○	○	○	○
グラブリジン	○	×	△	△

表2に示した如く、本発明のグラブリジン誘導体はグラブリジンに比較し、溶解性が改善され、各種製剤への配合が可能になった。

【0018】試験例3（ストレプトコッカス・ミュータンズに対する抗菌性試験）

試験管に10mlのブレインハートインヒュージョン（BHI）培地（栄研化学）を加え、120℃で15分間オートクレーブ処理した。冷却後、エタノールに溶解

し、無菌濾過した試料の2倍希釈系列の溶液100μlを加え混合した後、あらかじめ37℃のBHI培地で1夜前培養しておいたストレプトコッカス・ミュータンズの菌液100μlを加え37℃で2日間静置培養し、菌の成長から最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。

【0019】

【表3】

試料	MIC
グラブリジンウンデシレン酸ジエステル	3.03ppm
グラブリジンリノール酸ジエステル	4.37ppm
グラブリジン酪酸ジエステル	3.78ppm
グラブリジン	3.12ppm

表3に示した如く、本発明のグラブリジン誘導体は、グラブリジンと同程度のストレプトコッカス・ミュータンズに対する抗菌性を示した。

【0020】

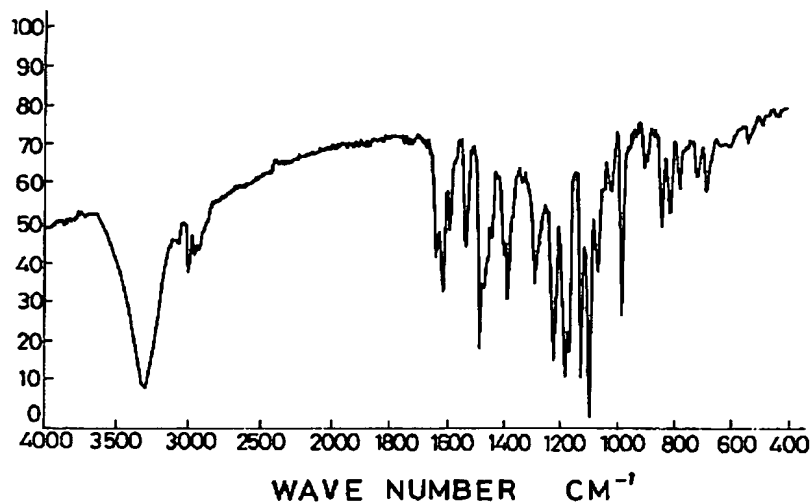
【発明の効果】以上記載のごとく、本発明はグラブリジンと同様の優れた生理活性効果を有し、かつ優れた溶解性を有する新規な化合物であるグラブリジン誘導体が提供できる。

【図面の簡単な説明】

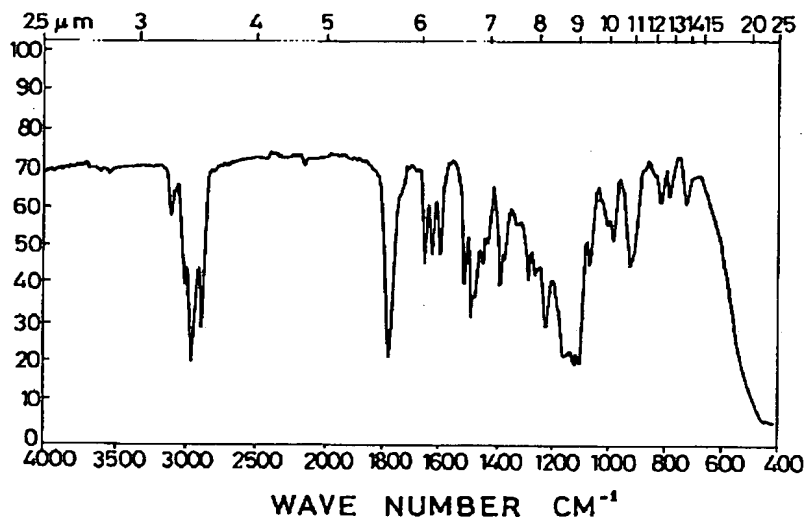
【図1】赤外吸収（IR）スペクトル測定における、実施例1～3で用いたグラブリジンの吸収スペクトルを示す。

【図2】赤外吸収（IR）スペクトル測定における、実施例1で合成したグラブリジンウンデシレン酸ジエステルの吸収スペクトルを示す。

【図 1】



【図 2】



【手続補正書】

【提出日】平成 5 年 4 月 2 6 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

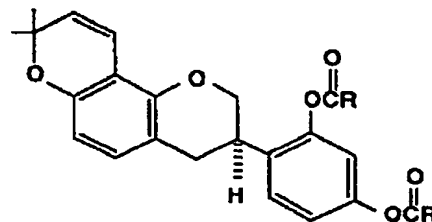
【補正対象項目名】請求項 1

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項 1】 下記一般式で表されるグラブリジン誘導体。

【化 1】



(但し、R は炭素数 3 から 19 の飽和及び不飽和、直鎖状及び分岐鎖状の炭化水素基である。)

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

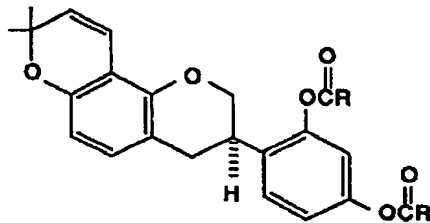
【補正方法】変更

【補正内容】

【 0 0 0 1 】

【産業上の利用分野】本発明は、抗菌剤として有用であるばかりでなくメラニン生成抑制外用剤等の医薬品としても期待される下記一般式で表されるグラブリジン誘導体に関する。

【化 2】



(但し、Rは炭素数 3 から 1 9 の飽和及び不飽和、直鎖状及び分岐鎖状の炭化水素基である。)

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 0 4

【補正方法】変更

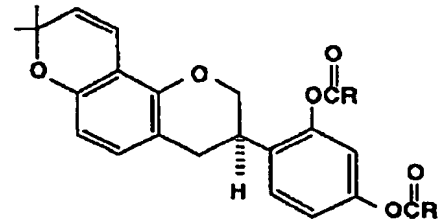
【補正内容】

【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情に鑑み強い抗菌性及びメラニン生成抑制効果を有し、かつアルコール等への溶解性の優れた新規な誘導体を開発すべく鋭意研究した結果、下記一般式のグラブリジン誘

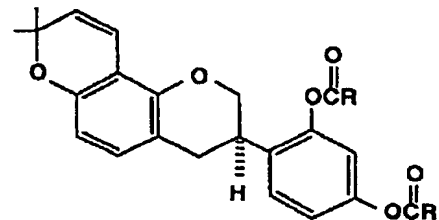
導体の合成に成功し、且つ該化合物がグラブリジンと同様の優れた抗菌性及びメラニン生成抑制効果を保持しつつ、優れたアルコール等への溶解性を有することを見出した。

【化 3】



(但し、Rは炭素数 3 から 1 9 の飽和及び不飽和、直鎖状及び分岐鎖状の炭化水素基である。) 即ち、本発明は下記一般式で表されるグラブリジン誘導体に関する。

【化 4】



(但し、Rは炭素数 3 から 1 9 の飽和及び不飽和、直鎖状及び分岐鎖状の炭化水素基である。)